Research Club Scientia Vol. 4, No 4
Frecuencia: Octubre–Diciembre 2026
ISSN: 3103 - 1315
DOI: https://doi.org/10.65415/nhnk1788

Hidrogeles y biomateriales avanzados para aplicaciones médicas: una revisión sistemática de la literatura sobre diseño funcional, desempeño terapéutico y traslación clínica

Hydrogels and Advanced Biomaterials for Medical Applications: A Systematic Literature Review on Functional Design, Therapeutic Performance, and Clinical Translation

Idrogel e biomateriali avanzati per applicazioni mediche: una revisione sistematica della letteratura sulla progettazione funzionale, sulle prestazioni terapeutiche e sulla traslazione clinica

Jordy Alexander Fajardo German[I]
jfajardog7@unemi.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-2085-8230
Facultad de Ciencias e Ingenierías, Ingeniería Industrial, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

Hugo Abraham Conforme Mosquera[I]
hconformem@unemi.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-1536-9423
Facultad de Ciencias e Ingenierías, Ingeniería Industrial, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

Madelayne Nayeli Suarez Caicedo[I]
msuarezc20@unemi.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-8970-8450
Facultad de Ciencias e Ingenierías, Ingeniería Industrial, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

Brithany Naomi Beltran Alcivar[I]
bbeltrana4@unemi.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-7770-2973
Facultad de Ciencias e Ingenierías, Ingeniería Industrial, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

Jorge Tomas Holguín Anzules[I]
jholguina7@unemi.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4454-4184
Facultad de Ciencias e Ingenierías, Ingeniería Industrial, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

Correspondencia: jholguina7@unemi.edu.ec

Artículo de Investigación

Aceptado: 26/Noviembre/2026 **Publicado:** 27/Noviembre/2026

1. Facultad de Ciencias e Ingenierías, Ingeniería Industrial, Universidad Estatal de Milagro, Ecuador

.

Resumen

Los hidrogeles y biomateriales avanzados han adquirido un papel central en la medicina contemporánea por su elevada retención hídrica, biocompatibilidad y capacidad para replicar la matriz extracelular nativa. Esta revisión sistemática de la literatura analizó el diseño funcional, el desempeño terapéutico y los desafíos de traslación clínica de los hidrogeles avanzados en medicina (2020–2025). Siguiendo PRISMA 2020, se consultaron Europe PMC y OpenAlex hasta el 19 de noviembre de 2026, identificando 350 registros iniciales. Tras eliminar 49 duplicados, cribar 301 registros y evaluar 62 textos completos, se incluyeron 24 estudios empíricos primarios (20 preclínicos y 4 estudios clínicos en humanos) mediante selección estratificada en cuatro categorías temáticas: ingeniería de tejidos y medicina regenerativa (n = 6); cicatrización de heridas, inmunomodulación y bioadhesivos antimicrobianos (n = 6); liberación controlada de fármacos, inmunoterapia y dispositivos terapéuticos (n = 6); y bioimpresión 3D, bioelectrónica blanda y recubrimientos hemocompatibles (n = 6). Los resultados reflejan una transición hacia sistemas dinámicos, inmunomoduladores y responsivos a estímulos. En humanos, la evidencia varía según el diseño: el ensayo aleatorizado HEAT mostró menor recurrencia de aneurismas con espirales de hidrogel, mientras que el estudio fase III de cartílago de un solo brazo, el ensayo monocéntrico en apósitos cutáneos y el estudio de seguridad en voluntarios sanos con microagujas aportan hallazgos favorables pero de alcance preliminar. Persisten vacíos en estudios longitudinales, evaluación formal del riesgo de sesgo y escalabilidad regulatoria.

Palabras clave: hidrogeles; biomateriales avanzados; ingeniería de tejidos; liberación controlada de fármacos; bioelectrónica médica.

Abstract

Hydrogels and advanced biomaterials have assumed a pivotal role in contemporary medicine due to their high water retention, biocompatibility, and ability to mimic the native extracellular matrix. This systematic literature review analyzed the functional design, therapeutic performance, and clinical translation challenges of advanced hydrogels in medicine (2020–2025). Following PRISMA 2020 guidelines, Europe PMC and OpenAlex were searched up to November 19, 2026, identifying 350 initial records. After removing 49 duplicates, screening 301 records, and assessing 62 full-text articles, 24 primary empirical studies (20 preclinical and 4 human clinical studies) were included through stratified selection across four thematic categories: tissue engineering and regenerative medicine (n = 6); wound healing, immunomodulation, and antimicrobial bioadhesives (n = 6); controlled drug delivery, immunotherapy, and therapeutic devices (n = 6); and 3D bioprinting, soft bioelectronics, and hemocompatible coatings (n = 6). Findings reflect a shift toward dynamic, immunomodulatory, and stimuli-responsive platforms. Human evidence varies by study design: the randomized HEAT trial demonstrated lower aneurysm recurrence with

hydrogel coils, whereas the single-arm phase III cartilage study, the small single-center skin dressing trial, and the healthy-volunteer microneedle safety study provide promising yet preliminary findings. Key gaps remain regarding longitudinal trials, formal risk-of-bias assessment, and scalable regulatory manufacturing.

Keywords: hydrogels; advanced biomaterials; tissue engineering; controlled drug delivery; medical bioelectronics.

Riassunto

Gli idrogel e i biomateriali avanzati hanno assunto un ruolo centrale nella medicina contemporanea grazie alla loro elevata capacità di trattenere l'acqua, alla biocompatibilità e alla capacità di riprodurre la matrice extracellulare nativa. Questa revisione sistematica della letteratura ha analizzato la progettazione funzionale, le prestazioni terapeutiche e le sfide della traslazione clinica degli idrogel avanzati in medicina nel periodo 2020–2025. In conformità alle linee guida PRISMA 2020, sono state consultate le banche dati Europe PMC e OpenAlex fino al 19 novembre 2026 e sono stati identificati 350 record iniziali. Dopo l'eliminazione di 49 duplicati, lo screening di 301 record e la valutazione di 62 testi integrali, sono stati inclusi 24 studi empirici primari (20 preclinici e 4 studi clinici nell'uomo), mediante una selezione stratificata in quattro categorie tematiche: ingegneria tissutale e medicina rigenerativa (n = 6), guarigione delle ferite, immunomodulazione e bioadesivi antimicrobici (n = 6), rilascio controllato di farmaci, immunoterapia e dispositivi terapeutici (n = 6), biostampa 3D, bioelettronica flessibile e rivestimenti emocompatibili (n = 6). I risultati indicano una transizione verso sistemi dinamici, immunomodulanti e sensibili agli stimoli. Nell'uomo, le evidenze variano in base al disegno dello studio: lo studio randomizzato HEAT ha mostrato una minore ricorrenza degli aneurismi con spirali in idrogel, mentre lo studio di fase III a braccio singolo sulla cartilagine, lo studio monocentrico sulle medicazioni cutanee e lo studio sulla sicurezza dei microaghi in volontari sani hanno fornito risultati favorevoli, di carattere preliminare. Permangono lacune negli studi longitudinali, nella valutazione formale del rischio di bias e nella produzione su scala conforme ai requisiti normativi.

Parole chiave: idrogel; biomateriali avanzati; ingegneria tissutale; rilascio controllato di farmaci; bioelettronica medica.

1. Introducción

El envejecimiento poblacional, el incremento de enfermedades crónico-degenerativas, las heridas complejas de difícil cicatrización y las limitaciones de los injertos convencionales han impulsado una demanda sostenida de biomateriales capaces de interactuar de manera activa, segura y predecible con los tejidos humanos. Entre las distintas plataformas desarrolladas en las últimas décadas, los hidrogeles —redes poliméricas tridimensionales hidrofílicas entrecruzadas física o

químicamente— destacan por su capacidad para retener grandes volúmenes de agua, facilitar el transporte de nutrientes y oxígeno, y reproducir propiedades mecánicas y fisicoquímicas semejantes a las de la matriz extracelular nativa (Aswathy et al., 2020; Cao et al., 2021). Sin embargo, los hidrogeles de primera generación presentaban restricciones relevantes, tales como baja resistencia mecánica bajo cargas fisiológicas, cinéticas de liberación imprecisas, adhesión tisular insuficiente en ambientes húmedos y respuestas inflamatorias de cuerpo extraño que dificultaban su desempeño sostenido in vivo (El-Husseiny et al., 2022; Rana & De la Hoz Siegler, 2024).

Para superar estas barreras, la ciencia de biomateriales ha evolucionado hacia el diseño de hidrogeles avanzados e híbridos que integran enlaces covalentes dinámicos, redes dobles, nanomateriales funcionales, polímeros conductores y agentes biológicos como células madre, exosomas o inmunoterapias (Cao et al., 2021; Rana & De la Hoz Siegler, 2024). Estas arquitecturas permiten programar respuestas selectivas frente a señales microambientales específicas —como pH ácido, hiperglucemia, especies reactivas de oxígeno (ROS), enzimas proteolíticas o estímulos externos fototérmicos y eléctricos—, ampliando su alcance desde los apósitos cutáneos clásicos hacia la regeneración osteocondral y cardíaca, la inmunoterapia oncológica localizada, la bioimpresión 3D y las interfaces bioelectrónicas implantables (El-Husseiny et al., 2022; Thang et al., 2023). No obstante, pese al crecimiento acelerado de publicaciones experimentales, la traslación clínica efectiva sigue siendo limitada debido a la complejidad de manufactura, las exigencias regulatorias y la falta de evidencia clínica comparativa a largo plazo (Aswathy et al., 2020).

Ante este panorama, persiste el problema de fragmentación en la literatura reciente: la mayoría de las revisiones existentes abordan un único nicho clínico —como heridas diabéticas o liberación de fármacos— o describen clasificaciones químicas generales sin integrar sistemáticamente estudios empíricos preclínicos y ensayos clínicos en humanos bajo un marco comparativo unificado (Thang et al., 2023; Xu et al., 2022). Por consiguiente, el objetivo general de la presente revisión sistemática de la literatura (RSL) es analizar y sintetizar la evidencia científica empírica reciente (2020–2025) sobre hidrogeles y biomateriales avanzados para aplicaciones médicas, evaluando sus estrategias de diseño funcional, su desempeño terapéutico o diagnóstico y las brechas que condicionan su traslación clínica. Para orientar el análisis se formularon tres preguntas de investigación: PI1: ¿Cuáles son las principales líneas de aplicación médica, plataformas materiales y enfoques metodológicos presentes en la muestra reciente analizada (2020–2025)?; PI2: ¿Qué mecanismos funcionales, propiedades fisicoquímicas y resultados terapéuticos o diagnósticos reportan los estudios incluidos?; y PI3: ¿Qué vacíos de conocimiento, limitaciones técnicas y desafíos traslacionales persisten para su implementación clínica?

El artículo se encuentra organizado en cinco secciones principales. Tras esta Introducción, la sección de Metodología detalla el protocolo de búsqueda sistemática, la fecha de actualización, los criterios de elegibilidad, el procedimiento de cribado, la extracción de datos y el manejo del riesgo de sesgo bajo la declaración PRISMA 2020. En Resultados se reporta el flujo de selección documental (Figura 1), la caracterización temporal, geográfica y metodológica de los 24 estudios empíricos incluidos (Tabla 1 y Figura 2), su agrupación en cuatro categorías temáticas (Tabla 2) y la síntesis de hallazgos por pregunta de investigación (Tabla 3) y vacíos. La Discusión interpreta críticamente el significado científico de los patrones observados, los contrasta con la literatura previa y plantea implicaciones y limitaciones. Finalmente, las Conclusiones sintetizan el aporte central de la revisión y proyectan prioridades de investigación futura.

2. Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (RSL) de carácter cualitativo y analítico siguiendo las directrices metodológicas actualizadas de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021), con el fin de garantizar la transparencia, trazabilidad y reproducibilidad del proceso de identificación, cribado, selección y síntesis de la evidencia científica.

La búsqueda sistemática se ejecutó en dos bases de datos científicas complementarias de amplia cobertura biomédica e interdisciplinaria —Europe PMC y OpenAlex—, realizándose la última actualización de la búsqueda el 19 de noviembre de 2026. Se establecieron ecuaciones booleanas estructuradas combinando términos controlados y palabras clave en título: en Europe PMC se aplicaron las cadenas (TITLE:hydrogel*) AND (TITLE:biomaterial* OR TITLE:biomedical OR TITLE:regenerative OR TITLE:wound OR TITLE:delivery OR TITLE:bioprinting OR TITLE:clinical OR TITLE:trial OR TITLE:bioelectronic* OR TITLE:cartilage OR TITLE:bone) restringidas a publicaciones de acceso abierto con texto completo entre 2020 y 2025; en OpenAlex se aplicó el filtro combinado title.search:hydrogel con title.search:biomedical|biomaterial|regenerative|bioelectronic|clinical|cardiac|cartilage para artículos revisados por pares no retractados en el mismo intervalo (2020–2025).

Los criterios formales de elegibilidad establecidos fueron: (a) artículos de investigación empírica primaria (estudios experimentales in vitro con validación biológica, modelos preclínicos in vivo en animales o estudios clínicos en humanos); (b) publicaciones en revistas científicas arbitradas entre enero de 2020 y diciembre de 2025; (c) publicación en idioma inglés, establecido como criterio formal de elegibilidad en correspondencia con la indexación internacional principal de las bases consultadas; (d) enfoque directo en el diseño, caracterización y evaluación médica de hidrogeles o biomateriales compuestos basados en hidrogeles; y (e) disponibilidad de metadatos completos, identificador DOI verificable y resultados cuantitativos o clínicos reportados. Como

criterios de exclusión se descartaron: (a) revisiones narrativas, sistemáticas, editoriales o cartas al editor dentro del corpus empírico (reservando revisiones de referencia únicamente para la introducción y la discusión comparativa); (b) aplicaciones no médicas (p. ej., tratamiento de aguas o agricultura); (c) trabajos limitados a caracterización fisicoquímica sin validación biológica o clínica; y (d) duplicados o estudios con datos incompletos.

El procedimiento de selección se ejecutó en cuatro fases secuenciales: identificación de registros, eliminación automatizada de duplicados por DOI y título, cribado por título y resumen, y evaluación de elegibilidad en texto completo. Con el fin de construir una síntesis comparativa equilibrada que cubriera todo el sexenio y las principales líneas médicas sin sobrerrepresentar una única subespecialidad, durante la fase final de elegibilidad se aplicó un cupo estratificado fijado a priori de cuatro estudios empíricos por año (2020–2025) y seis estudios por categoría temática (24 estudios en total), priorizando dentro de cada estrato los trabajos elegibles con mayor impacto de citación y diversidad clínica o preclínica y excluyendo formulaciones redundantes de un mismo nicho. Por consiguiente, la distribución temporal y temática resultante responde a dicho cupo estratificado y su interpretación se restringe estrictamente a la muestra analizada.

El cribado de títulos y resúmenes, la evaluación en texto completo y la extracción de datos en una matriz estandarizada (autor, año, país, objetivo, diseño metodológico, muestra/modelo, composición funcional y resultados principales) fueron efectuados de forma independiente por dos revisores. Las discrepancias que surgieron respecto a la elegibilidad o la asignación de categoría temática se resolvieron mediante discusión conjunta y consenso, verificando directamente el texto completo cuando fue necesario. Respecto a la calidad metodológica, no se realizó una evaluación formal estandarizada del riesgo de sesgo por tipo de diseño (como RoB 2 para ensayos aleatorizados, ROBINS-I para estudios no aleatorizados o SYRCLE para experimentación animal), debido a la elevada heterogeneidad entre estudios in vitro, preclínicos y clínicos de distinto nivel; en su lugar, se verificó el arbitraje por pares y la coherencia entre diseño y desenlaces reportados, declarándose expresamente la ausencia de evaluación formal del riesgo de sesgo como una limitación metodológica de la revisión. Finalmente, la evidencia se integró mediante análisis cualitativo de contenido temático en cuatro categorías.

3. Resultados

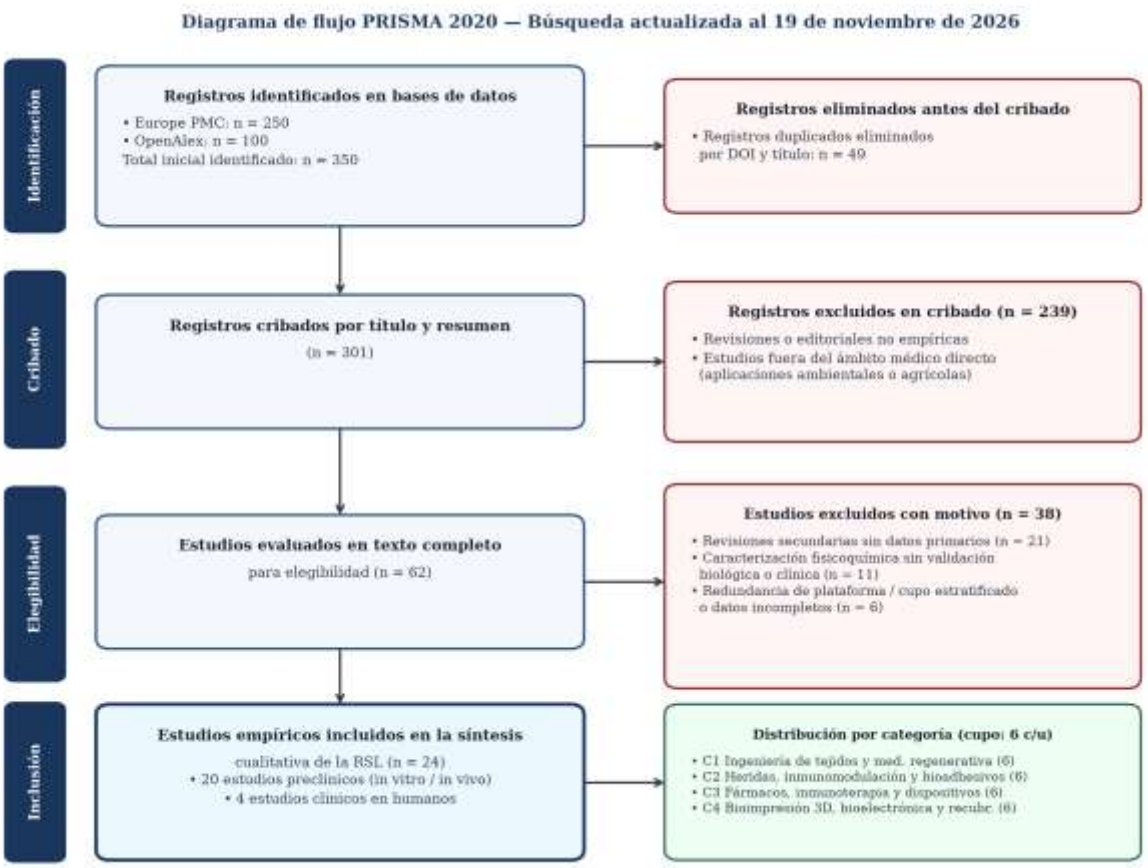
3.1 Proceso de selección de los estudios

La búsqueda sistemática inicial (actualizada al 19 de noviembre de 2026) permitió identificar un total de 350 registros en las bases de datos consultadas (250 registros procedentes de Europe PMC y 100 registros de OpenAlex). Antes del cribado, 49 documentos fueron eliminados por duplicidad tras contrastar identificadores DOI y títulos. Los 301 registros únicos restantes fueron cribados por título y resumen, fase en la cual se excluyeron 239 documentos por corresponder a revisiones o

editoriales no empíricas o a estudios fuera del ámbito médico directo (aplicaciones ambientales o agrícolas). Posteriormente, se evaluaron 62 artículos en texto completo para elegibilidad, de los cuales 38 fueron descartados con motivo específico: 21 por corresponder a revisiones secundarias sin datos primarios, 11 por restringirse a caracterización fisicoquímica sin validación biológica o clínica, y 6 por redundancia de plataforma conforme al cupo estratificado o por presentar datos incompletos sobre desenlaces. Finalmente, la muestra documental quedó conformada por 24 estudios empíricos primarios (20 estudios preclínicos in vitro/in vivo y 4 estudios clínicos en humanos), que constituyeron la base de la síntesis cualitativa. El proceso completo de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión se muestra en la Figura 1.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios (2020–2025).



Nota. Elaboración propia adaptada de la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021) a partir de las búsquedas sistemáticas ejecutadas en Europe PMC y OpenAlex (última actualización: 19 de noviembre de 2026).

3.2 Caracterización general de los estudios incluidos

Los 24 estudios empíricos incluidos abarcan el periodo 2020–2025 y fueron publicados en revistas científicas arbitradas internacionales, entre las que figuran Nature Communications (n = 8), Bioactive Materials (n = 4), Science Advances (n = 3), Nature Materials (n = 2), Nature (n = 1), Acta Biomaterialia (n = 1), Advances in Wound Care (n = 1), Cartilage (n = 1), Drug Delivery and Translational Research (n = 1), Journal of Nanobiotechnology (n = 1) y Neurosurgery (n = 1). En cuanto al enfoque metodológico dentro de la muestra analizada, predominan los diseños experimentales cuantitativos preclínicos (n = 20; 83,3 %), que combinan caracterización fisicoquímica con validación celular in vitro y modelos animales in vivo o ex vivo (ratones, ratas, conejos y modelos porcinos). Únicamente cuatro investigaciones (16,7 %) se realizaron en humanos, con niveles de evidencia heterogéneos: un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico controlado (Bendok et al., 2020), un ensayo clínico prospectivo multicéntrico fase III de un solo brazo sin grupo control (Niemeyer et al., 2022), un ensayo clínico prospectivo comparativo monocéntrico de muestra reducida (Koivuniemi et al., 2020) y un estudio clínico de seguridad y tolerabilidad en voluntarios sanos (Al-Kasasbeh et al., 2020). La Tabla 1 resume las principales características de los 24 estudios incluidos.

Tabla 1

Características generales de los 24 estudios empíricos incluidos en la revisión sistemática (2020–2025)

Autor/año	País	Objetivo	Diseño/enfoque	Muestra/modelo	Principales aportes
Antich et al. (2020)	España	Formular una biotinta de ácido hialurónico y alginato para bioimpresión 3D de cartílago.	Experimental (in vitro)	Condrocitos articulares humanos; constructos co-impresos con PLA.	Aumentó la expresión de marcadores condrogénicos, deposición de matriz y soporte mecánico sin toxicidad.

Autor/año	País	Objetivo	Diseño/enfoq ue	Muestra/modelo	Principales aportes
Koivuniemi et al. (2020)	Finlandia	Evaluar un apósito de hidrogel de celulosa nanofibrilar (FibDex®) en zonas donantes de injerto.	Ensayo clínico prospectivo monocéntrico	n = 24 pacientes (edad media 49 ± 18 años); seguimiento 6 meses.	Tiempo de curación comparable al copolímero de polilactida; mejor elasticidad cutánea al mes y mejores puntajes POSAS.
Al-Kasasbeh et al. (2020)	Reino Unido	Evaluar la seguridad clínica de la aplicación repetida de microagujas formadoras de hidrogel.	Estudio clínico de seguridad (voluntarios sanos)	Voluntarios humanos sanos con aplicaciones repetidas de MAPs.	Sin reacciones cutáneas prolongadas ni alteraciones en biomarcadores sistémicos (PCR, TNF-α, IL-1β, IgE, IgG); sin evaluación de eficacia terapéutica.
Bendok et al. (2020)	Estados Unidos*	Comparar espirales de hidrogel de segunda generación (HES) frente a platino desnudo (BPC) en aneurismas.	ECA multicéntrico controlado (HEAT)	n = 600 pacientes (HES = 297; BPC = 303) con aneurismas de 3–14 mm.	Menor tasa de recurrencia con HES (4,4 % vs. 15,4 %; p = 0,002) y mayor densidad de empaquetamiento sin mayor riesgo.
Zhu et al. (2021)	Estados Unidos	Desarrollar inyección intrapericárdica mínimamente invasiva de hidrogeles terapéuticos para reparación cardíaca.	Preclínico (in vivo)	Modelos murinos de infarto de miocardio y modelo porcino.	Formación in situ de parche cardíaco que mitigó la respuesta inmune, elevó retención terapéutica y mejoró función cardíaca.
Griffin et al. (2021)	Estados Unidos*	Evaluar hidrogeles microporosos entrecruzados con D-péptidos quirales en regeneración cutánea.	Preclínico (in vitro / in vivo)	Modelos murinos de heridas cutáneas de espesor total.	Activó respuesta inmune adaptativa antígeno-específica, incrementó la resistencia tensil y promovió neogénesis folicular.

Autor/año	País	Objetivo	Diseño/enfoque	Muestra/modelo	Principales aportes
Daly et al. (2021)	Estados Unidos	Desarrollar bioimpresión 3D de esferoides de alta densidad en hidrogeles soporte autorreparables.	Experimental (in vitro)	Microtejidos cardíacos derivados de hiPSC (cardiomiocitos/fibroblastos).	Replicó tejido cicatricial post-infarto con organización espacial controlada para tamizaje de terapias con microARN.
Lim et al. (2021)	Corea del Sur	Diseñar una interfaz piel-dispositivo con hidrogel ultrafino de baja impedancia y alta permeabilidad.	Experimental y pruebas cutáneas	Electrodos vestibles electroquímicos y estimuladores sobre piel.	Estableció una interfaz cuasi-sólida conforme de baja impedancia que maximizó el transporte molecular y desempeño sensorial.
Niemeyer et al. (2022)	Alemania*	Evaluar resultados clínicos a 2 años del implante autólogo de condrocitos en hidrogel en rodilla.	Ensayo clínico Fase III multicéntrico (un solo brazo)	n = 100 pacientes con defectos cartilaginosos de 4–12 cm².	93 % de respondedores KOOS a 2 años (mejora media 42,0 ± 1,8 puntos); maduración tisular por resonancia (sin grupo control).
Zhou et al. (2022)	China	Construir un hidrogel autoadaptativo dual (glucosa y MMP-9) con insulina y celecoxib para heridas diabéticas.	Preclínico (in vitro / in vivo)	Modelos murinos diabéticos de defecto cutáneo de espesor total.	Adhesión de 39,65 ± 6,58 kPa, autorreparación, liberación a demanda, reducción de MMP-9 e inflamación y cierre acelerado.
Grosskopf et al. (2022)	Estados Unidos	Ingeniería de hidrogeles inyectables para co-entrega de células CAR-T y citocinas en tumores sólidos.	Preclínico (in vivo)	Modelos murinos de tumores sólidos tratados con células CAR-T.	Formó un nicho estimulatorio transitorio que prolongó viabilidad, activación fenotípica y eficacia antitumoral de CAR-T.

Autor/año	País	Objetivo	Diseño/enfoque	Muestra/modelo	Principales aportes
Yao et al. (2022)	China	Desarrollar un recubrimiento de hidrogel zwitteriónico reforzado con microgel (pCBM/pSB) para dispositivos sanguíneos.	Preclínico (in vitro / ex vivo)	Tuberías de PVC recubiertas en circulación sanguínea ex vivo (rata/conejo).	Estable tras 21 días en PBS, 1000 flexiones y 100 abrasiones; previno trombosis sin anticoagulantes y mitigó reacción inmune.
Fu et al. (2023)	Canadá*	Introducir entrelazamiento de cadenas en hidrogeles proteicos elastoméricos para imitar cartílago.	Experimental (mecánica biomaterial)	Redes de proteínas elastoméricas plegadas biomiméticas.	Combinó alta rigidez, alta tenacidad, rápida recuperación y resistencia compresiva ultraalta similar al cartílago nativo.
Ren et al. (2023)	China	Desarrollar bioadhesivos inyectables autorreparables por reacción o-ftalaldehído/amina sin catalizador.	Preclínico (in vivo)	Modelos de lesión hepática, vascular y piel en ratas y conejos.	Degradación programable de 6 a 22 semanas; hemostasia y cierre sin suturas superiores a fibrina y cianoacrilato comerciales.
Hu et al. (2023)	China	Diseñar hidrogel nanocompuesto piezorresistivo de fibroína de seda y MXene para regeneración ósea.	Preclínico (in vitro / in vivo)	Modelos de defecto óseo con estimulación eléctrica y secuenciación ARN.	Restableció el microambiente eléctrico, activó la vía Ca^{2+}/CALM, polarizó macrófagos M2 y aceleró osteogénesis y angiogénesis.
Zhou et al. (2023)	Estados Unidos*	Desarrollar un hidrogel polimérico conductor bicontinuo imprimible en 3D para interfaces bioelectrónicas.	Preclínico (in vivo)	Interfaces monolíticas totalmente de hidrogel implantadas en ratas.	Conductividad >11 S cm^{-1}, estirabilidad >400 % y tenacidad >3300 J m^{-2}; registro y estimulación electrofisiológica crónica.

Autor/año	País	Objetivo	Diseño/enfoque	Muestra/modelo	Principales aportes
Shen et al. (2024)	China	Construir microesferas de hidrogel fibroína de seda-ADN modificadas con RGD como precursores de organoides.	Preclínico (in vitro / in vivo)	BMSCs en microesferas microfluídicas; modelo in vivo de defecto condral.	Activó adhesión mediada por integrinas y biosíntesis de GAG; los precursores organoides potenciaron la reparación del cartílago.
Pranantyo et al. (2024)	Singapur*	Crear un apósito de hidrogel con actividad intrínseca antibiofilm (poliimidazolio) y antioxidante (NAC).	Preclínico y ex vivo humano	Heridas diabéticas murinas (MRSA/P. aeruginosa) y piel humana 3D ex vivo.	Erradicó biopelículas multirresistentes sin irradiación externa ni lixiviación excesiva y aceleró reepitelización queratinocítica.
Butenko et al. (2024)	Estados Unidos	Analizar cómo el grado de entrecruzamiento de hidrogeles de gelatina modula macrófagos y fibroblastos.	Preclínico (in vivo / scRNA-seq)	Ratones hembra con heridas tratadas; secuenciación de ARN unicelular.	Hidrogeles suaves y poco entrecruzados favorecieron infiltración celular y menor cicatriz; los rígidos indujeron fusión vía RANKL.
Chen et al. (2024)	China	Desarrollar un hidrogel pulverizable in situ con nanofármaco y cianobacterias fotosintéticas post-cirugía.	Preclínico (in vivo)	Modelo murino postquirúrgico de melanoma B16F10.	La generación de O_2 potenció terapia fotodinámica, bloqueó HIF-1α reduciendo metástasis y aceleró la cicatrización postoperatoria.
Xue et al. (2025)	China	Fabricar hidrogeles macroporosos con señales mecánicas espaciotemporales programadas para regeneración ósea.	Preclínico (in vivo)	Hidrogeles con células madre en modelos de defecto óseo en conejo y cerdo.	Poros con recubrimiento fibroso rígido guiaron la osteodiferenciación y degradación sincronizada con la neoformación ósea.

Autor/año	País	Objetivo	Diseño/enfoque	Muestra/modelo	Principales aportes
Zhang et al. (2025)	China	Construir un hidrogel dinámico adaptativo por fases (base de Schiff) con nanocimas de ceria y siRNA c-Jun.	Preclínico (in vivo)	Modelos de herida infectada en ratón y cicatriz en oreja de conejo.	Eliminó biofilm multirresistente vía ε-polilisina, redujo estrés oxidativo y bloqueó c-Jun logrando curación sin cicatriz visible.
Zhu et al. (2025)	China	Formular un hidrogel inyectable sensible a ROS (HA-PBA/PVA) con minociclina y nanopartículas Fe-quercetina.	Preclínico (in vitro / in vivo)	Células hPDLSCs y modelo animal de periodontitis inflamatoria.	Eliminó bacterias y ROS vía Nrf2/NF-κB, indujo polarización M2 y redujo significativamente la reabsorción ósea alveolar.
Montazerian et al. (2025)	Estados Unidos*	Incrementar la conductividad de hidrogeles inyectables mediante polímeros conductores dispersables en agua.	Preclínico (in vitro / in vivo)	Tintas conductoras 3D de alginato y bioadhesivos de gelatina para pH.	Aumentó 5 veces la dispersabilidad, 20 veces la conductividad y 250 % la sensibilidad de pH, siendo degradable in vivo.

Nota. *Estudios con colaboración internacional multi-país; se indica el país del primer autor. ECA = ensayo clínico aleatorizado; MAPs = parches de microagujas; KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; POSAS = Patient and Observer Scar Assessment Scale; BMSCs = células madre mesenquimales de médula ósea; hiPSC = células madre pluripotentes inducidas humanas; ROS = especies reactivas de oxígeno; PVC = policloruro de vinilo.

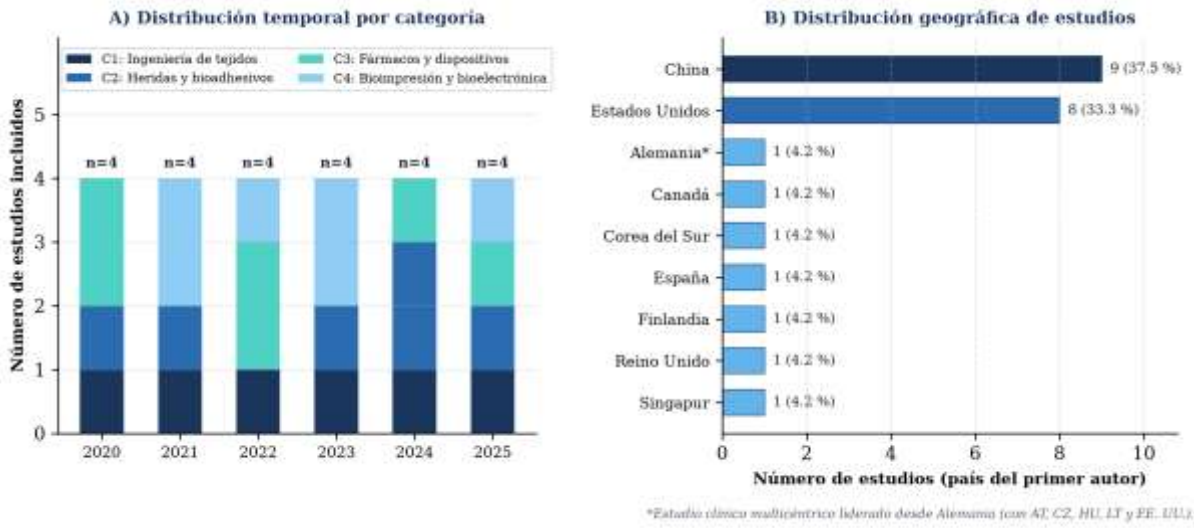
3.3 Distribución temporal y geográfica

En la muestra analizada, la distribución temporal comprende cuatro estudios empíricos incluidos por año entre 2020 y 2025 (16,7 % anual), proporción derivada del cupo estratificado fijado durante la selección final y que, por tanto, no debe extrapolarse como una tasa constante de producción científica global. Dentro de esta muestra, se observa una evolución temática clara: mientras los estudios incluidos de 2020–2022 concentraron las cuatro evaluaciones clínicas en humanos (cartílago, heridas, microagujas y dispositivos endovasculares), los estudios incluidos de 2023–2025 se enfocaron en plataformas preclínicas de nueva generación basadas en entrelazamiento molecular, inmunomodulación unicelular, organoides, bioelectrónica imprimible en 3D y programación mecánica espaciotemporal. En términos geográficos (según el país de afiliación del primer autor dentro de la muestra analizada), la producción se concentra en China (n

= 9; 37,5 %) y Estados Unidos (n = 8; 33,3 %), que reúnen el 70,8 % del corpus. El 29,2 % restante corresponde a Europa —Alemania liderando un consorcio multicéntrico europeo con Austria, República Checa, Hungría, Lituania y Estados Unidos, España, Finlandia y Reino Unido (n = 4; 16,7 %)—, otros centros de Asia-Pacífico —Corea del Sur y Singapur (n = 2; 8,3 %)— y Canadá (n = 1; 4,2 %). Se registraron colaboraciones internacionales en seis estudios incluidos (25,0 %) y no se identificaron estudios liderados desde América Latina o África dentro de la muestra analizada. La Figura 2 presenta la distribución temporal por categoría y geográfica de los estudios incluidos.

Figura 2

Distribución temporal por categoría temática y distribución geográfica (país del primer autor) de los estudios incluidos en la muestra analizada (n = 24).



Nota. Elaboración propia a partir de los metadatos verificados de los 24 estudios empíricos incluidos bajo el cupo estratificado de la revisión (2020–2025).

3.4 Categorías temáticas identificadas

A partir del análisis de contenido de los 24 estudios seleccionados y conforme al cupo estratificado definido en la metodología, el corpus quedó organizado en cuatro categorías temáticas principales: (C1) Ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, (C2) Cicatrización de heridas, inmunomodulación y bioadhesivos antimicrobianos, (C3) Liberación controlada de fármacos, inmunoterapia y dispositivos terapéuticos, y (C4) Bioimpresión 3D, bioelectrónica blanda y recubrimientos hemocompatibles. Cada categoría agrupó seis estudios incluidos (25,0 % de la muestra analizada), permitiendo contrastar avances funcionales entre especialidades médicas

diversas. La Tabla 2 presenta la descripción operativa, la frecuencia y los estudios incluidos en cada categoría.

Tabla 2

Categorías temáticas derivadas del análisis de contenido de los estudios incluidos

Categoría temática	Descripción operativa	Estudios (%)	Estudios incluidos
C1. Ingeniería de tejidos y medicina regenerativa	Andamios biomiméticos, microesferas para organoides, parches inyectables y matrices proteicas con señales mecánicas para reparación de cartílago, hueso y miocardio.	n = 6 (25,0 %)	Antich et al. (2020); Zhu et al. (2021); Niemeyer et al. (2022); Fu et al. (2023); Shen et al. (2024); Xue et al. (2025)
C2. Cicatrización de heridas, inmunomodulación y bioadhesivos antimicrobianos	Apósitos bioactivos de celulosa o gelatina, hidrogeles quirales inmunomoduladores, bioadhesivos sin suturas y sistemas antibiofilm y antifibróticos.	n = 6 (25,0 %)	Koivuniemi et al. (2020); Griffin et al. (2021); Ren et al. (2023); Pranantyo et al. (2024); Butenko et al. (2024); Zhang et al. (2025)
C3. Liberación controlada de fármacos, inmunoterapia y dispositivos terapéuticos	Hidrogeles responsivos a glucosa, MMP-9 o ROS, microagujas transdérmicas, nichos inyectables para CAR-T, terapia postquirúrgica oncológica y espirales endovasculares.	n = 6 (25,0 %)	Al-Kasasbeh et al. (2020); Bendok et al. (2020); Zhou et al. (2022); Grosskopf et al. (2022); Chen et al. (2024); Zhu et al. (2025)
C4. Bioimpresión 3D, bioelectrónica blanda y recubrimientos hemocompatibles	Soportes autorreparables para bioimpresión de esferoides, polímeros conductores implantables/inyectables, nanocompuestos electroactivos y recubrimientos zwitteriónicos.	n = 6 (25,0 %)	Daly et al. (2021); Lim et al. (2021); Yao et al. (2022); Hu et al. (2023); Zhou et al. (2023); Montazerian et al. (2025)

Nota. Elaboración propia con base en el análisis de contenido temático de los 24 estudios empíricos incluidos.

3.5 Síntesis narrativa de los hallazgos

En relación con la categoría de ingeniería de tejidos y medicina regenerativa (C1), los estudios revisados coinciden en que el rendimiento regenerativo depende críticamente de acoplar la bioquímica de la matriz con propiedades mecánicas y arquitectónicas afines al tejido diana. En reparación articular y osteocondral, las estrategias abarcan desde biotintas de ácido hialurónico y alginato co-impresas con poli(ácido láctico) para conferir soporte de carga y promover marcadores condrogénicos (Antich et al., 2020), hasta redes proteicas elastoméricas reforzadas por entrelazamiento de cadenas que superan el compromiso clásico entre rigidez y tenacidad (Fu et al., 2023), así como microesferas de fibroína de seda-ADN capaces de generar precursores de organoides cartilaginosos vía integrinas (Shen et al., 2024). En tejido óseo y cardíaco, la programación mecánica espaciotemporal en hidrogeles macroporosos demostró eficacia en modelos animales grandes de conejo y cerdo (Xue et al., 2025), mientras que la inyección intrapericárdica in situ aprovechó la cavidad pericárdica como molde natural para retener células progenitoras y exosomas tras un infarto de miocardio (D. Zhu et al., 2021). En el ámbito clínico, un ensayo prospectivo multicéntrico fase III de un solo brazo con 100 pacientes reportó un 93 % de respondedores en la escala KOOS a dos años (mejora media de 42,0 ± 1,8 puntos) tras el implante autólogo de condrocitos en hidrogel para defectos de rodilla de 4 a 12 cm^2; no obstante, al carecer de grupo control aleatorizado, estos hallazgos deben considerarse favorables pero no concluyentes respecto a su superioridad comparativa (Niemeyer et al., 2022).

En la categoría de cicatrización de heridas, inmunomodulación y bioadhesivos antimicrobianos (C2), la evidencia revela un cambio sustancial desde la cobertura húmeda pasiva hacia el control activo del microambiente inmune, microbiano y fibrótico. En el plano clínico, un ensayo prospectivo comparativo monocéntrico de tamaño muestral reducido (n = 24 pacientes) observó que los apósitos de hidrogel de celulosa nanofibrilar de origen vegetal logran tiempos de epitelización comparables a copolímeros de polilactida, con mejoras locales en viscoelasticidad cutánea al mes y en grosor y vascularidad de la cicatriz (Koivuniemi et al., 2020). A nivel mecanístico, los estudios preclínicos muestran que parámetros estructurales específicos —como invertir la quiralidad peptídica de aminoácidos L a D en andamios microporosos (Griffin et al., 2021) o reducir el grado de entrecruzamiento en hidrogeles de gelatina analizados por secuenciación de ARN unicelular (Butenko et al., 2024) reprograman la comunicación entre macrófagos y fibroblastos (incluyendo señalización RANKL), disminuyendo la fibrosis y promoviendo regeneración cutánea con neogénesis folicular. Complementariamente, se han desarrollado bioadhesivos inyectables sin catalizador con degradación ajustable de 6 a 22 semanas y sellado hemostático superior a la fibrina y al cianoacrilato en modelos animales (Ren et al., 2023), así como hidrogeles duales con actividad intrínseca antibiofilm y antioxidante frente a

patógenos multirresistentes (Pranantyo et al., 2024) y plataformas dinámicas adaptativas por fases capaces de suprimir cicatrices hipertróficas bloqueando c-Jun (Zhang et al., 2025).

Respecto a la liberación controlada de fármacos, inmunoterapia y dispositivos terapéuticos (C3), los estudios destacan dos vertientes complementarias: plataformas preclínicas sensibles a biomarcadores y dispositivos evaluados en humanos con distinto alcance metodológico. En la vertiente preclínica, el empleo de enlaces boronato dinámicos y microesferas poliméricas ha permitido liberar insulina y celecoxib en respuesta simultánea a hiperglucemia y MMP-9 con adhesión tisular de 39,65 ± 6,58 kPa (W. Zhou et al., 2022), o co-administrar minociclina y nanopartículas antiinflamatorias de Fe-quercetina activadas por ROS en periodontitis, modulando la vía Nrf2/NF-κB y preservando el hueso alveolar (Y. Zhu et al., 2025). En oncología experimental, los hidrogeles inyectables han habilitado nichos estimulatorios transitorios para células CAR-T frente a tumores sólidos (Grosskopf et al., 2022) mientras que sistemas pulverizables con cianobacterias fotosintéticas generan oxígeno para revertir la hipoxia postquirúrgica e inhibir metástasis vía HIF-1α en melanoma murino (Chen et al., 2024). En humanos, el nivel de evidencia difiere claramente entre estudios: por un lado, el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico HEAT (n = 600 pacientes) aporta evidencia comparativa robusta al demostrar que las espirales endovasculares con hidrogel de segunda generación reducen significativamente la recurrencia de aneurismas intracraneales frente a espirales de platino desnudo (4,4 % frente a 15,4 %; p = 0,002) sin incrementar eventos adversos (Bendok et al., 2020); por otro lado, el estudio con parches de microagujas formadoras de hidrogel se limitó a evaluar seguridad cutánea y biomarcadores sistémicos inflamatorios o alérgicos tras aplicaciones repetidas en voluntarios sanos, sin examinar desenlaces de eficacia terapéutica en pacientes (Al-Kasasbeh et al., 2020).

Finalmente, en la categoría de bioimpresión 3D, bioelectrónica blanda y recubrimientos hemocompatibles (C4), los resultados evidencian una convergencia acelerada entre biomateriales blandos, manufactura aditiva e ingeniería electrónica, toda ella aún en fase experimental o preclínica. En modelado tisular, los hidrogeles soporte autorreparables han permitido bioimprimir esferoides de alta densidad celular para generar microtejidos cardíacos heterogéneos útiles en pruebas farmacológicas y terapias con microARN (Daly et al., 2021). En bioelectrónica médica, el desafío de combinar baja impedancia y alta conductividad con suavidad tisular se ha abordado mediante interfaces cutáneas ultrafinas de alta permeabilidad másica (Lim et al., 2021), nanocompuestos piezorresistivos de fibroína y MXene que activan la vía Ca^{2+}/CALM bajo estimulación eléctrica en reparación ósea (Hu et al., 2023), hidrogeles poliméricos conductores bicontinuos imprimibles en 3D con conductividad superior a 11 S cm^{-1}, estirabilidad mayor al 400 % y tenacidad superior a 3300 J m^{-2} en medio fisiológico (T. Zhou et al., 2023), y formulaciones inyectables dopadas con biomacromoléculas hidrofílicas que multiplican por 20 la conductividad

y elevan en 250 % la sensibilidad de detección de pH en heridas crónicas siendo degradables in vivo (Montazerian et al., 2025). Asimismo, en dispositivos en contacto con sangre, los recubrimientos zwitteriónicos reforzados con microgeles (pCBM/pSB) anclados a sustratos de PVC mantuvieron estabilidad mecánica tras 21 días de cizallamiento y 1000 flexiones, previniendo la trombosis ex vivo sin anticoagulantes sistémicos (Yao et al., 2022). La Tabla 3 sintetiza los hallazgos centrales articulados con las preguntas de investigación.

Tabla 3

Síntesis de hallazgos principales por pregunta de investigación de la RSL

Pregunta de investigación	Hallazgo principal	Evidencia encontrada	Interpretación breve
PI1: ¿Cuáles son las principales líneas de aplicación médica, plataformas y enfoques metodológicos en la muestra (2020–2025)?	Predominio de diseños preclínicos (83,3 %) frente a estudios en humanos (16,7 %) y concentración en China y EE. UU. (70,8 %) dentro de la muestra estratificada.	Cuatro categorías con cupo equilibrado (n = 6 c/u); 20 estudios preclínicos y 4 estudios humanos de diseño heterogéneo (1 ECA multicéntrico, 1 fase III de un brazo, 1 ensayo monocéntrico y 1 estudio de seguridad en voluntarios sanos).	La muestra analizada refleja una innovación acelerada en bioingeniería preclínica, pero una maduración clínica desigual según el tipo de diseño.
PI2: ¿Qué mecanismos funcionales, propiedades fisicoquímicas y resultados terapéuticos o diagnósticos reportan los estudios?	Desempeño prometedor al integrar enlaces dinámicos, respuesta a biomarcadores (ROS, glucosa, MMP-9), inmunomodulación y conductividad tisular.	Menor recurrencia de aneurismas en el ECA HEAT (4,4 % vs. 15,4 %; Bendok et al., 2020); 93 % respondedores KOOS en fase III de un solo brazo (Niemeyer et al., 2022); seguridad de microagujas en voluntarios sanos (Al-Kasasbeh et al., 2020); avances preclínicos en conductividad (>11 S cm^{-1}) y antibiofilm.	Los hidrogeles han evolucionado hacia sistemas activos capaces de modular microambientes biológicos, aunque el grado de respaldo clínico varía sustancialmente entre aplicaciones.

Pregunta de investigación	Hallazgo principal	Evidencia encontrada	Interpretación breve
PI3: ¿Qué vacíos de conocimiento, limitaciones técnicas y desafíos traslacionales persisten para su uso clínico?	Persisten brechas en ensayos aleatorizados de seguimiento >2 años, validación en animales grandes, estandarización de pruebas y escalabilidad GMP.	Solo 2 estudios preclínicos emplearon modelo porcino (Zhu et al., 2021; Xue et al., 2025); ningún estudio en humanos de 2023–2025 en la muestra incluyó bioelectrónica o nanomateriales complejos; nula representación latinoamericana en la muestra.	A mayor complejidad química y biológica del hidrogel, mayor es la barrera regulatoria, de esterilización y de reproductibilidad industrial para su adopción clínica.

Nota. Elaboración propia integrando la evidencia empírica de los 24 estudios incluidos en relación con PI1, PI2 y PI3.

3.6 Vacíos y tendencias emergentes

Además de los avances documentados, el análisis de la muestra permitió identificar cinco vacíos recurrentes. En primer lugar, existe una marcada escasez de ensayos clínicos aleatorizados controlados y de seguimiento longitudinal superior a 24 meses, especialmente para hidrogeles inteligentes multicomponente, plataformas con exosomas, nanomateriales (MXene, nanocimas de ceria) o componentes vivos (cianobacterias y células CAR-T). En segundo lugar, la mayoría de las validaciones in vivo se concentran en modelos murinos de heridas agudas o defectos de tamaño limitado, mientras que solo dos estudios del corpus evaluaron factibilidad en modelos porcinos de mayor cercanía anatómica humana (Xue et al., 2025; D. Zhu et al., 2021)En tercer lugar, se observa heterogeneidad en los protocolos de caracterización mecánica, degradación a largo plazo e inmunogenicidad, lo que dificulta comparaciones cuantitativas directas entre plataformas. En cuarto lugar, pocos estudios abordan explícitamente la esterilización terminal sin degradar enlaces dinámicos ni el escalado bajo buenas prácticas de manufactura (GMP). Por último, en la muestra analizada no se registraron estudios liderados desde América Latina ni otras regiones en desarrollo, limitando el análisis de accesibilidad y costo-efectividad en sistemas de salud con recursos restringidos.

4. Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática permiten responder al objetivo planteado al evidenciar que, en la muestra empírica analizada (2020–2025), la investigación sobre hidrogeles y biomateriales avanzados ha consolidado una transición desde redes poliméricas pasivas hacia plataformas bioactivas, dinámicas e inteligentes capaces de responder al microambiente fisiopatológico y modular procesos celulares, inmunológicos y electrofisiológicos complejos. Este hallazgo es relevante para la medicina traslacional porque muestra cómo la convergencia entre química supramolecular, biofabricación 3D e inmunología de biomateriales aborda limitaciones históricas —como la fragilidad mecánica, la baja adhesión en medios húmedos y la fibrosis periprotésica— que tradicionalmente restringieron el uso de los hidrogeles a lentes de contacto y apósitos convencionales.

En el ámbito de la ingeniería de tejidos (C1) y la cicatrización de heridas (C2), el patrón más sobresaliente es el reconocimiento de que las propiedades físicas y químicas intrínsecas del hidrogel actúan como señales biológicas de primer orden. Los resultados de Griffin et al. (2021) y Butenko et al. (2024) sugieren que tanto la quiralidad molecular como la densidad de entrecruzamiento gobiernan el diálogo entre macrófagos y fibroblastos, determinando si la reparación tisular culmina en fibrosis o en regeneración funcional. De manera análoga, en tejidos sometidos a carga mecánica como cartílago y hueso, el entrelazamiento de cadenas proteicas (Fu et al., 2023) y la programación espaciotemporal de rigidez y degradación (Xue et al., 2025) evidencian que los biomateriales deben acoplarse al ritmo de neoformación tisular. En consonancia con lo señalado por Cao et al.,(2021), estos hallazgos confirman que la mecanobiología y la inmunomodulación dirigida son ejes determinantes del diseño racional, lo que implica evaluar los polímeros no solo por su citocompatibilidad básica, sino por el fenotipo inmunitario que inducen in vivo.

Por otra parte, en liberación controlada de fármacos (C3) y bioelectrónica blanda (C4), se observa una notable integración entre diagnóstico, terapia localizada y compatibilidad mecánico-eléctrica con el tejido vivo. Las plataformas sensibles a biomarcadores como glucosa, MMP-9 o ROS (W. Zhou et al., 2022; Y. Zhu et al., 2025) y los nichos inyectables para células CAR-T o terapia fotodinámica oxigenada (Chen et al., 2024; Grosskopf et al., 2022) evidencian que el confinamiento espacial del agente terapéutico busca maximizar la eficacia local minimizando la toxicidad sistémica. Simultáneamente, los avances en polímeros conductores imprimibles en 3D y dispersables en agua (Zhou et al., 2023; Montazerian et al., 2025), las interfaces cutáneas ultrafinas (Lim et al., 2021) y los recubrimientos zwitteriónicos antitrombóticos (Yao et al., 2022) buscan cerrar la brecha mecánica y eléctrica entre dispositivos rígidos y órganos blandos. Sin embargo, una posible explicación de por qué estas innovaciones permanecen en fase preclínica es la paradoja de la complejidad: al incorporar múltiples componentes activos aumenta exponencialmente la

dificultad de demostrar estabilidad, perfil toxicológico completo y reproducibilidad lote a lote ante agencias regulatorias.

Al contrastar estos hallazgos con la literatura previa, es indispensable ponderar cuidadosamente el alcance real de la evidencia clínica según el diseño de cada estudio. En concordancia con El-Husseiny et al. (2022), Thang et al. (2023) y Rana y De la Hoz Siegler (2024), nuestra muestra confirma el auge de sistemas híbridos y responsivos en la investigación experimental. En el plano clínico, únicamente el ensayo aleatorizado multicéntrico HEAT (Bendok et al., 2020) proporciona evidencia comparativa directa de menor recurrencia de aneurismas con espirales de hidrogel, resultado coherente con la evidencia meta-analítica consolidada en otros dispositivos de hidrogel, como los espaciadores perirrectales en radioterapia prostática analizados por Miller et al. (2020) (n = 1011 pacientes; reducción del 66 % en irradiación rectal de alta dosis y 77 % menos toxicidad rectal tardía). En contraste, el ensayo fase III de implante autólogo de condrocitos en hidrogel (Niemeyer et al., 2022) empleó un diseño de un solo brazo sin comparador aleatorizado, el ensayo de celulosa nanofibrilar en zonas donantes incluyó una cohorte monocéntrica reducida de 24 pacientes (Koivuniemi et al., 2020), y el estudio de microagujas formadoras de hidrogel se circunscribió a evaluar seguridad cutánea y sistémica en voluntarios sanos sin demostrar eficacia terapéutica clínica (Al-Kasasbeh et al., 2020). Esta gradación coincide con Aswathy et al. (2020) y Xu et al. (2022) al mostrar que las tecnologías que progresan hacia evaluación en humanos suelen basarse en químicas más simples, reproducibles y esterilizables.

La brecha observada en la muestra entre estudios preclínicos (83,3 %) y estudios en humanos (16,7 %), así como la concentración geográfica en China y Estados Unidos (70,8 %), conlleva implicaciones en tres planos. En términos teóricos, la revisión articula en un marco integrador las propiedades fisicoquímicas con los desenlaces inmunológicos y clínicos en cuatro dominios habitualmente estudiados por separado. Desde una perspectiva práctica y regulatoria, los resultados sugieren adoptar desde etapas tempranas el diseño orientado a la traslación: priorizar polímeros con trazabilidad regulatoria, validar métodos de esterilización compatibles con enlaces dinámicos y considerar la viabilidad económica. Metodológicamente, se recomienda ampliar la validación en modelos animales grandes antes de extrapolar datos murinos, armonizar métricas de caracterización mecánica y degradación, e impulsar ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento superior a dos años y participación de centros en regiones actualmente subrepresentadas como América Latina.

La presente revisión sistemática debe interpretarse considerando limitaciones metodológicas específicas. En primer lugar, la búsqueda se restringió a dos bases de datos (Europe PMC y OpenAlex), al periodo 2020–2025 (actualizada al 19 de noviembre de 2026) y al idioma inglés como criterio formal de elegibilidad, lo que pudo excluir literatura gris, patentes o estudios publicados en otros idiomas y bases regionales como SciELO o LILACS. En segundo lugar, la

aplicación de un cupo estratificado de cuatro estudios por año y seis por categoría permitió una comparación equilibrada entre dominios, pero limita la extrapolación bibliométrica hacia la producción global total del campo. En tercer lugar, debido a la marcada heterogeneidad entre ensayos in vitro, modelos preclínicos y estudios clínicos de diseño dispar, no se ejecutó un metaanálisis cuantitativo ni se aplicó una evaluación formal estandarizada del riesgo de sesgo por tipo de diseño (p. ej., RoB 2, ROBINS-I o SYRCLE), lo cual constituye una limitación explícita que obliga a interpretar con cautela la magnitud de los efectos reportados, especialmente en estudios no aleatorizados o de un solo brazo.

En conjunto, la evidencia analizada permite sostener que los hidrogeles y biomateriales avanzados han alcanzado una notable sofisticación en diseño biomimético, inmunomodulación y versatilidad funcional, acompañada de evidencia clínica sólida en indicaciones puntuales como la embolización endovascular y de hallazgos preliminares favorables en cartílago y manejo de heridas. Por tanto, esta revisión ofrece una lectura crítica y matizada del estado del arte que orienta futuras investigaciones hacia una traslación clínica más rigurosa y sostenible.

5. Conclusiones

La evidencia empírica incluida en el periodo 2020–2025 muestra que los hidrogeles avanzados han evolucionado desde soportes pasivos hacia plataformas multifuncionales capaces de modular microambientes inmunológicos, mecánicos, bioquímicos y eléctricos en ingeniería de tejidos, cicatrización de heridas, liberación dirigida de fármacos y bioelectrónica blanda. Su principal aporte conceptual radica en la posibilidad de sintonizar propiedades dinámicas —como el entrecruzamiento, la degradación programable, la adhesión tisular y la conductividad— con las exigencias fisiopatológicas específicas de cada tejido.

El grado de madurez clínica varía de manera sustancial según el diseño de los estudios disponibles. Mientras el ensayo aleatorizado multicéntrico HEAT aporta respaldo comparativo sólido para espirales endovasculares de hidrogel en aneurismas intracraneales, los resultados favorables del implante autólogo de condrocitos en hidrogel provienen de un ensayo fase III de un solo brazo sin grupo control, los del apósito de celulosa nanofibrilar corresponden a una cohorte monocéntrica reducida y los de microagujas formadoras de hidrogel se limitan a demostrar seguridad y tolerabilidad en voluntarios sanos sin evaluar eficacia terapéutica. Para las plataformas preclínicas de mayor complejidad, la traslación continúa condicionada por la esterilizabilidad, la validación en modelos animales grandes y los requisitos regulatorios de manufactura escalable.

En prospectiva, consolidar el potencial de los hidrogeles bioactivos en medicina regenerativa, inmunoterapia localizada y bioelectrónica implantable exigirá equilibrar la innovación química con la simplicidad operativa, incorporar evaluaciones formales de riesgo de sesgo y ensayos

clínicos aleatorizados con seguimiento prolongado, y fortalecer redes internacionales que integren análisis de costo-efectividad y participación de centros de investigación en países en desarrollo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Estatal de Milagro (UNEMI), Guayas, Ecuador, por el respaldo académico e institucional brindado durante el desarrollo y revisión de la presente investigación.

Referencias

Al-Kasasbeh, R., Brady, A. J., Courtenay, A. J., Larrañeta, E., McCrudden, M. T. C., O'Kane, D., Liggett, S., & Donnelly, R. F. (2020). Evaluation of the clinical impact of repeat application of hydrogel-forming microneedle array patches. *Drug Delivery and Translational Research*, *10*(3), 690-705. https://doi.org/10.1007/s13346-020-00727-2

Antich, C., de Vicente, J., Jiménez, G., Chocarro, C., Carrillo, E., Montañez-Heredia, E., Gálvez-Martín, P., & Marchal, J. A. (2020). Bio-inspired hydrogel composed of hyaluronic acid and alginate as a potential bioink for 3D bioprinting of articular cartilage engineering constructs. *Acta Biomaterialia*, *106*, 114-123. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.046

Aswathy, S. H., Narendrakumar, U., & Manjubala, I. (2020). Commercial hydrogels for biomedical applications. *Heliyon*, *6*(4), e03719. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03719

Bendok, B. R., Abi-Aad, K. R., Ward, J. D., Kniss, J. F., Kwasny, M., Rahme, R. J., Aoun, S. G., Ahmadieh, T. Y. E., Tecle, N. E. E., Zammar, S. G., Aoun, R. J. N., Patra, D. P., Ansari, S. A., Raymond, J., Woo, H. H., Fiorella, D., Dabus, G. C., Milot, G., Almandoz, J. E. D., ... Hartman, J. (2020). The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT): A randomized controlled trial of the second-generation hydrogel coil. *Neurosurgery*, *86*(5), 615-624. https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa006

Butenko, S., Nagalla, R. R., Guerrero-Juarez, C. F., Palomba, F., David, L. M., Nguyen, R. Q., Gay, D., Almet, A. A., Digman, M. A., Nie, Q., Scumpia, P. O., Plikus, M. V., & Liu, W. F. (2024). Hydrogel crosslinking modulates macrophages, fibroblasts, and their communication, during wound healing. *Nature Communications*, *15*(1), 6820. https://doi.org/10.1038/s41467-024-50072-y

Cao, H., Duan, L., Zhang, Y., Cao, J., & Zhang, K. (2021). Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *6*(1), 426. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00830-x

Chen, S., Luo, Y., He, Y., Li, M., Liu, Y., Zhou, X., Hou, J., & Zhou, S. (2024). In-situ-sprayed therapeutic hydrogel for oxygen-actuated Janus regulation of postsurgical tumor recurrence/metastasis and wound healing. *Nature Communications*, *15*(1), 814. https://doi.org/10.1038/s41467-024-45072-x

Daly, A. C., Davidson, M. D., & Burdick, J. A. (2021). 3D bioprinting of high cell-density heterogeneous tissue models through spheroid fusion within self-healing hydrogels. *Nature Communications*, *12*(1), 753. https://doi.org/10.1038/s41467-021-21029-2

El-Husseiny, H. M., Mady, E. A., Hamabe, L., Abugomaa, A., Shimada, K., Yoshida, T., Tanaka, T., Yokoi, A., Elbadawy, M., & Tanaka, R. (2022). Smart/stimuli-responsive hydrogels: Cutting-edge platforms for tissue engineering and other biomedical applications. *Materials Today Bio*, *13*, 100186. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100186

Fu, L., Li, L., Bian, Q., Xue, B., Jin, J., Li, J., Cao, Y., Jiang, Q. Y., & Li, H. (2023). Cartilage-like protein hydrogels engineered via entanglement. *Nature*, *618*(7966), 740-747. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06037-0

Griffin, D. R., Archang, M. M., Kuan, C. H., Weaver, W. M., Weinstein, J. S., Feng, A. C., Ruccia, A., Sideris, E., Ragkousis, V., Koh, J., Plikus, M. V., Di Carlo, D., Segura, T., & Scumpia, P. O. (2021). Activating an adaptive immune response from a hydrogel scaffold imparts regenerative wound healing. *Nature Materials*, *20*(4), 560-569. https://doi.org/10.1038/s41563-020-00844-w

Grosskopf, A. K., Labanieh, L., Klysz, D. D., Roth, G. A., Xu, P., Adebowale, O., Gale, E. C., Jons, C. K., Klich, J. H., Yan, J., Maikawa, C. L., Correa, S., Ou, B. S., d'Aquino, A. I., Cochran, J. R., Chaudhuri, O., Mackall, C. L., & Appel, E. A. (2022). Delivery of CAR-T cells in a transient injectable stimulatory hydrogel niche improves treatment of solid tumors. *Science Advances*, *8*(14), eabn8264. https://doi.org/10.1126/sciadv.abn8264

Hu, Z. C., Lu, J. Q., Zhang, T. W., Liang, H. F., Yuan, H., Su, D. H., Ding, W., Lian, R. X., Ge, Y. X., Liang, B., Dong, J., Zhou, X. G., & Jiang, L. B. (2023). Piezoresistive MXene/silk fibroin nanocomposite hydrogel for accelerating bone regeneration by re-establishing electrical microenvironment. *Bioactive Materials*, *22*, 1-17. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.08.025

Koivuniemi, R., Hakkarainen, T., Kiiskinen, J., Kosonen, M., Vuola, J., Valtonen, J., Luukko, K., Kavola, H., & Yliperttula, M. (2020). Clinical study of nanofibrillar cellulose hydrogel dressing for skin graft donor site treatment. *Advances in Wound Care*, *9*(4), 199-210. https://doi.org/10.1089/wound.2019.0982

Lim, C., Hong, Y. J., Jung, J., Shin, Y., Sunwoo, S. H., Baik, S., Park, O. K., Choi, S. H., Hyeon, T., Kim, J. H., Lee, S., & Kim, D. H. (2021). Tissue-like skin-device interface for wearable bioelectronics by using ultrasoft, mass-permeable, and low-impedance hydrogels. *Science Advances*, *7*(19), eabd3716. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd3716

Miller, L. E., Efstathiou, J. A., Bhattacharyya, S. K., Payne, H. A., Woodward, E., & Pinkawa, M. (2020). Association of the placement of a perirectal hydrogel spacer with the clinical outcomes of men receiving radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, *3*(6), e208221. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8221

Montazerian, H., Davoodi, E., Wang, C., Lorestani, F., Li, J., Haghniaz, R., Sampath, R. R., Mohaghegh, N., Khosravi, S., Zehtabi, F., Zhao, Y., Hosseinzadeh, N., Liu, T., Hsiai, T. K., Najafabadi, A. H., Langer, R., Anderson, D. G., Weiss, P. S., Khademhosseini, A., & Gao, W. (2025). Boosting hydrogel conductivity via water-dispersible conducting polymers for injectable bioelectronics. *Nature Communications*, *16*(1), 3755. https://doi.org/10.1038/s41467-025-59045-1

Niemeyer, P., Hanus, M., Belickas, J., László, T., Gudas, R., Fiodorovas, M., Cebatorius, A., Pastucha, M., Hoza, P., Magos, K., Izadpanah, K., Paša, L., Vásárhelyi, G., Sisák, K., Mohyla, M., Farkas, C., Kessler, O., Kybal, S., Spiro, R., ... Gaissmaier, C. (2022). Treatment of large cartilage defects in the knee by hydrogel-based autologous chondrocyte implantation: Two-year results of a prospective, multicenter, single-arm phase III trial. *Cartilage*, *13*(1), 19476035221085146. https://doi.org/10.1177/19476035221085146

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E. A., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S. J., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Pranantyo, D., Yeo, C. K., Wu, Y., Fan, C., Xu, X., Yip, Y. S., Vos, M. I. G., Mahadevegowda, S. H., Lim, P. L. K., Yang, L., Hammond, P. T., Leavesley, D. I., Tan, N. S., & Chan-Park, M. B. (2024). Hydrogel dressings with intrinsic antibiofilm and antioxidative dual functionalities accelerate infected diabetic wound healing. *Nature Communications*, *15*(1), 954. https://doi.org/10.1038/s41467-024-44968-y

Rana, M. M., & De la Hoz Siegler, H. (2024). Evolution of hybrid hydrogels: Next-generation biomaterials for drug delivery and tissue engineering. *Gels*, *10*(4), 216. https://doi.org/10.3390/gels10040216

Ren, H., Zhang, Z., Cheng, X., Zou, Z., Chen, X., & He, C. (2023). Injectable, self-healing hydrogel adhesives with firm tissue adhesion and on-demand biodegradation for sutureless wound closure. *Science Advances*, *9*(33), eadh4327. https://doi.org/10.1126/sciadv.adh4327

Shen, C., Wang, J., Li, G., Hao, S., Wu, Y., Song, P., Han, Y., Li, M., Wang, G., Xu, K., Zhang, H., Ren, X., Jing, Y., Yang, R., Geng, Z., & Su, J. (2024). Boosting cartilage repair with silk fibroin-DNA hydrogel-based cartilage organoid precursor. *Bioactive Materials*, *35*, 429-444. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.02.016

Thang, N. H., Chien, T. B., & Cuong, D. X. (2023). Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview. *Gels*, *9*(7), 523. https://doi.org/10.3390/gels9070523

Xu, F., Dawson, C., Lamb, M., Mueller, E., Stefanek, E., Akbari, M., & Hoare, T. (2022). Hydrogels for tissue engineering: Addressing key design needs toward clinical translation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *10*, 849831. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.849831

Xue, B., Xu, Z., Li, L., Guo, K., Mi, J., Wu, H., Li, Y., Xie, C., Jin, J., Xu, J., Jiang, C., Gu, X., Qin, M., Jiang, Q., Cao, Y., & Wang, W. (2025). Hydrogels with programmed spatiotemporal mechanical cues for stem cell-assisted bone regeneration. *Nature Communications*, *16*(1), 3633. https://doi.org/10.1038/s41467-025-59016-6

Yao, M., Wei, Z., Li, J., Guo, Z., Yan, Z., Sun, X., Yu, Q., Wu, X., Yu, C., Yao, F., Feng, S., Zhang, H., & Li, J. (2022). Microgel reinforced zwitterionic hydrogel coating for blood-contacting biomedical devices. *Nature Communications*, *13*(1), 5339. https://doi.org/10.1038/s41467-022-33081-7

Zhang, F., Zhang, H., Wang, S., Gao, M., Du, K., Chen, X., Lu, Y., Hu, Q., Du, A., Du, S., Wang, J., Shi, K., Chen, Z., Li, Z., Li, Z., & Xiao, J. (2025). A dynamically phase-adaptive regulating hydrogel promotes ultrafast anti-fibrotic wound healing. *Nature Communications*, *16*(1), 3738. https://doi.org/10.1038/s41467-025-58987-w

Zhou, T., Yuk, H., Hu, F., Wu, J., Tian, F., Roh, H., Shen, Z., Gu, G., Xu, J., Lu, B., & Zhao, X. (2023). 3D printable high-performance conducting polymer hydrogel for all-hydrogel bioelectronic interfaces. *Nature Materials*, *22*(7), 895-902. https://doi.org/10.1038/s41563-023-01569-2

Zhou, W., Duan, Z., Zhao, J., Fu, R., Zhu, C., & Fan, D. (2022). Glucose and MMP-9 dual-responsive hydrogel with temperature sensitive self-adaptive shape and controlled drug

release accelerates diabetic wound healing. *Bioactive Materials*, *17*, 1-17. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.004

Zhu, D., Li, Z., Huang, K., Caranasos, T. G., Rossi, J. S., & Cheng, K. (2021). Minimally invasive delivery of therapeutic agents by hydrogel injection into the pericardial cavity for cardiac repair. *Nature Communications*, *12*(1), 1412. https://doi.org/10.1038/s41467-021-21682-7

Zhu, Y., Xiu, Z., Jiang, X., Zhang, H., Li, X., Feng, Y., Li, B., Cai, R., Li, C., & Tao, G. (2025). Injectable hydrogels with ROS-triggered drug release enable the co-delivery of antibacterial agent and anti-inflammatory nanoparticle for periodontitis treatment. *Journal of Nanobiotechnology*, *23*(1), 205. https://doi.org/10.1186/s12951-025-03275-4